

ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」 に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ホメピゾール点滴静注1.5g 「タケダ」	有効成分	ホメピゾール
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87392
提出年月		平成 27 年 12 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
アナフィラキシー	4	中枢神経障害	4	日本人における使用経験	6
		妊娠中の薬物曝露による 胎児の障害	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での有効性	6				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査 (全例調査)		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査 (全例調査)		8

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		9
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材の作成と提供		9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 12 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014 年 9 月 26 日	薬効分類	87392
再審査期間	8 年	承認番号	22600AMX01309000
国際誕生日	1997 年 12 月 4 日		
販売名	ホメピゾール点滴静注 1.5 g 「タケダ」		
有効成分	ホメピゾール		
含量及び剤型	1 バイアル (1.5 mL) 中にホメピゾールとして 1.5 g を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、ホメピゾールとして初回は 15 mg/kg、2 回目から 5 回目は 10 mg/kg、6 回目以降は 15 mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注する。なお、血液透析を併用する場合は、以下に従い投与する。		
	透析開始時	直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。	
		直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。	
	透析中	透析開始時から 4 時間ごとに投与する。	
	透析終了時	直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。	
		直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常用量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。	
直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。			
透析終了後	直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。		
効能又は効果	エチレングリコール中毒、メタノール中毒		

承認条件	国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴

前回提出日：

2015年6月30日

変更内容の概要：

1. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」として「アナフィラキシー」を設定
2. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の「追加の医薬品安全性監視活動」の「使用成績調査（全例調査）」における【安全性検討事項】に「アナフィラキシー」を追記

変更理由：

1. 海外市販後において本剤との関連性が強く疑われる症例が報告されたため
2. 使用実態下におけるアナフィラキシーの発現状況を詳細に把握するため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー	
<u>重要な特定されたリスクとした理由：</u>	<u>健康成人を対象とした海外臨床試験（日本人を対象とした臨床試験は実施していない）、エチレングリコール中毒患者又はメタノール中毒患者を対象とした試験等及び国内市販後において、アナフィラキシーの報告はないが、海外市販後において本剤との関連性が強く疑われるアナフィラキシー症例が報告されており、事象の重篤性を考慮し、設定した。</u>
<u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u>	<u>【内容】</u> <ul style="list-style-type: none">• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>• <u>追加の医薬品安全性監視活動：使用成績調査（全例調査）</u> <u>【選択理由】</u> <u>使用実態下におけるアナフィラキシーの発現状況を詳細に把握するため。</u>
<u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u>	<u>【内容】</u> <ul style="list-style-type: none">• <u>通常のリスク最小化活動として「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載する。</u> <u>【選択理由】</u> <u>医療関係者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。</u>

重要な潜在的リスク	
中枢神経障害	
<u>重要な潜在的リスクとした理由：</u>	<u>エチレングリコール中毒患者又はメタノール中毒患者を対象とした試験等において、痙攣発作及び激越等の中枢神経系の副作用が報告されているが、いずれも本剤との因果関係は不明である。しかしながら、非臨床試験での検討において、中枢神経系への影響を示唆する所見が認められており、また、健康成人を対象とした海外臨床試験において、頭痛や浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象がプラセボ群と比べて高頻度で発現している（頭痛：本剤群 20.6%、プラセボ群 8.0%、浮動性めまい：本剤群 14.3%、プラセボ群 0%）。なお、健康成人でみられた頭痛及び浮動性めまいは、頭痛 1 例を除き、程度は軽度又は中等度であり、ほとんどは一過性のものであるが、投与 30 時間後まで浮動性めまいが遷延した例が報告されており、さらなる情報の蓄積が必要と考える。</u>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における中枢神経障害の発現状況（副作用の種類、発現頻度、転帰）を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として「使用上の注意」の「<u>その他の副作用</u>」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>妊娠中の薬物曝露による胎児の障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊娠ラットにおいて、本剤は胎盤を通過することが報告されており（Gracia R, et al. Clin Toxicol. 2012;50(8):743-8.）、また、妊娠マウスにおいて 100 mg/kg を腹腔内単回投与したところ、胚毒性及び催奇形性が認められたとの報告（Collins MD, et al. Arch Toxicol. 1992;66(9):652-9.）があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査（全例調査）において患者が妊娠していることが判明した場合は、可能な限り詳細な情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
日本人における使用経験	
	<p>重要な不足情報とした理由： 日本人を対象とした臨床試験を実施しておらず、また、文献情報を含め日本人での使用実績がほとんどないため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 日本人における使用経験に関する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合に検討する。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 民族差が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は大きくないと考えられるものの、日本人を対象とした臨床試験を実施しておらず、また、文献情報を含め日本人での使用実績がほとんどないため、使用実態下における有効性に関する情報収集を行う。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査（全例調査）
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下でのエチレングリコール中毒又はメタノール中毒患者に対する本剤の有効性を検討する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー、中枢神経障害、妊娠中 of 薬物曝露による胎児 of 障害、日本人における使用経験</p> <p>【有効性に関する検討事項】 使用実態下での有効性</p> <p>【目的】 日本人における使用実態下でのエチレングリコール中毒又はメタノール中毒患者に対する本剤 of 安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施期間 ： 販売開始から 7 年 6 ヶ月</p> <p>調査予定症例数 ： 販売開始から 7 年間で本剤 of 投与が確認できた全症例</p> <p>実施方法 ： 本剤 of 投与が確認できた患者について、医療機関と契約を締結し、レトロスペクティブに全例調査を行う。</p> <p>主な調査項目 ： ・ 患者背景情報 ・ 中毒 of 状況 （摂取物、摂取日時、摂取経路、摂取理由、中毒症状発現 of 有無及び内容） ・ 治療情報（本剤 of 投与状況、併用治療 of 状況） ・ 検査・観察項目 （動脈血 pH、重炭酸イオン濃度、アニオンギャップ、浸透圧ギャップ、血中エチレングリコール又は血中メタノール濃度、視覚異常 of 有無、尿中シュウ酸カルシウム結晶 of 有無） ・ 転帰 ・ 有害事象</p> <p>【実施計画 of 根拠】 本剤は日本で臨床試験を実施しておらず、また、文献情報を含め日本人での使用実績がほとんどないため、日本人における使用実態下での安全性及び有効性について検討することが必要である。 実施期間については、再審査期間満了後 of 定められた期間内に本調査成績を提出可能</p>	

とすることを前提に設定した。実施方法については、エチレングリコール中毒又はメタノール中毒は発生件数が非常に少なく、散發的かつ偶発的に発生するうえ、治療の緊急性が高いことから、プロスペクティブな製造販売後調査の実施は困難であるため、レトロスペクティブな調査を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時
- 調査終了後の最終集計時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- 本剤の使用に関して、安全性の問題が認められた場合には、添付文書の改訂等を検討する。
- 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、新たな安全性検討事項の有無について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（全例調査）

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
【目的】 本剤は、日常的に使用される薬剤ではないことから、医療従事者が緊急時において、適切かつ安全に使用できることを目的に本剤の使用方法に関する情報を提供する。	
【方法】 医療従事者へ提供、説明する。	
【節目となる予定の時期及びその根拠】 <ul style="list-style-type: none">• 安全性定期報告時• 再審査申請時	
【当該リスク最小化活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始時期の決定基準】 本剤の使用に関して、問題が認められた場合には、資材の改訂等を検討する。	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 (全例調査)	販売開始から7年 間で本剤の投与が 確認できた全症例	安全性定期 報告時 調査終了時 (最終集計)	実施中	再審査期間満 了時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 (全例調査)	販売開始から7年 間で本剤の投与が 確認できた全症例	調査終了時 (最終集計)	実施中	再審査期間満 了時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材の作成 と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中